

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2003 年 3 月 13 日 (13.03.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/020315 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 45/06, 31/165, 31/167, 31/17, 31/255, 31/357, 31/404, 31/41, 31/4178, 31/4184, 31/44, 31/4439, 31/496, 31/662, A61P 9/10
- (74) 代理人: 大野 彰夫, 外(OHNO, Akio et al.); 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号三共株式会社内 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/08629
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) 国際出願日: 2002 年 8 月 27 日 (27.08.2002)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2001-257435 2001 年 8 月 28 日 (28.08.2001) JP
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三共株式会社 (SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 佐田 登志夫 (SADA, Toshio) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号三共株式会社内 Tokyo (JP). 稲葉 寿守 (INABA, Toshimori) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号三共株式会社内 Tokyo (JP).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: MEDICINAL COMPOSITIONS CONTAINING ANGIOTENSIN II RECEPTOR ANTAGONIST

(54) 発明の名称: アンジオテンシンII受容体拮抗剤を含有する医薬組成物

(57) Abstract: Medicinal compositions for administering an angiotensin II receptor antagonist and an ACAT inhibitor either at the same time or separately at a certain interval.

(57) 要約:

本発明は、アンジオテンシン II 受容体拮抗剤と、ACAT阻害剤を、同時に又は時間を置いて別々に投与する為の医薬組成物に関する。

WO 03/020315 A1

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## 明細書

### アンジオテンシン I I 受容体拮抗剤を含有する医薬組成物

#### 技術分野

本発明は、アンジオテンシン I I 受容体拮抗剤と、酵素アシルコエンザイム A : コレステロールアシルトランスフェラーゼ（以下、ACATという。）阻害剤を、同時に又は時間を置いて別々に投与する為の医薬組成物に関する。

また、本発明は、アンジオテンシン I I 受容体拮抗剤と、ACAT阻害剤の薬理的に有効な量を温血動物（特に、人）に、同時に又は時間を置いて別々に投与することにより、動脈硬化症或いは虚血性心疾患、虚血性脳疾患、末梢循環不全症等の動脈硬化に起因する疾患を予防又は治療する方法に関する。

#### 技術背景

食事の欧米化や人口の高齢化等に伴い、アテローム性動脈硬化症は増加の一途を辿っている。アテローム性動脈硬化症は、虚血性心疾患（心筋梗塞、不安定狭心症、虚血性突然死）、虚血性脳疾患（脳梗塞、脳内出血等）、末梢循環不全症等の主因となる。また、アテローム性動脈硬化症をもたらす危険因子としては、高脂血症（特に、高コレステロール血症）のほか、高血圧症、インスリン抵抗性に基づく糖代謝異常を挙げることができる。また、これらの危険因子は合併症（シンドローム X）として発病する場合が多く、互いに病因が絡みあっていると考えられており {ダイアビエティス, 第 37 巻, 第 1595 頁 (1988 年) [Diabetes, 37, 1595 (1988)]}、その有効な予防法及び治療法が求められている。

#### 発明の開示

本発明者らは、アンジオテンシン I I 受容体拮抗剤及び ACAT 阻害剤を含有す

る医薬組成物について鋭意研究を行った結果、各々の薬剤を単剤で投与するよりも、上記2剤を、同時に又は時間を置いて別々に投与することにより、優れた動脈硬化進展抑制効果を有し、毒性も弱いため、温血動物（特に、人）に対する、動脈硬化症或いは虚血性心疾患、虚血性脳疾患、末梢循環不全症等の動脈硬化に由来する疾患の予防薬又は治療薬（特に、治療薬）に有用であることを見出し、本発明を完成した。

従って、本発明の目的は、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤と、ACAT阻害剤を、同時に又は時間を置いて別々に投与する為の医薬組成物（特に、動脈硬化症或いは虚血性心疾患、虚血性脳疾患、末梢循環不全症等の動脈硬化に起因する疾患を予防又は治療する為の医薬組成物）を提供することである。

また、本発明の目的は、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤と、ACAT阻害剤の薬理的に有効な量を温血動物（特に、人）に、同時に又は時間を置いて別々に投与することにより、動脈硬化症或いは虚血性心疾患、虚血性脳疾患、末梢循環不全症等の動脈硬化に起因する疾患を予防又は治療する方法を提供することである。

本発明の医薬組成物の有効成分は、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤と、ACAT阻害剤である。

本発明の医薬組成物における有効成分の一つである「アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤」は、アンジオテンシンⅡが細胞膜上のアンジオテンシンⅡ受容体に結合することを拮抗することにより、アンジオテンシンⅡが有する血管収縮等の薬理作用を抑制する薬剤であり、本来、血圧降下剤として使用される。そのようなアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤としては、例えば、

特開昭63-23868号公報（米国特許第5,138,069号公報）に記載された一般式（I）を有する化合物又はその薬理上許容される塩（好適にはロサルタンであり、その化学名は、2-ブチル-4-クロロ-1-[2'-(1H-テト

ラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イルメチル]-1H-イミダゾール-5-メタノールであり、本発明のロサルタンは、その薬理上許容される塩(ロサルタン・カリウム塩等)も包含する。)、

特表平4-506222号公報(WO 91/14679号公報)に記載された一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩{好適にはイルベサルタンであり、その化学名は、2-N-ブチル-4-スピロシクロペンタン-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イルメチル]-2-イミダゾリン-5-オンであり、本発明のイルベサルタンは、その薬理上許容される塩も包含する。)、

特開平4-235149号公報(E P公開第433983号公報)に記載された一般式(I)を有する化合物、そのエステル又はその薬理上許容される塩{好適にはバルサルタンであり、その化学名は、(S)-N-バレリル-N-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イルメチル] バリンであり、本発明のバルサルタンは、その薬理上許容されるエステル又はその薬理上許容される塩も包含する。)、

特開平4-364171号公報(米国特許第5, 196, 444号公報)に記載された一般式(I)を有するカルボン酸誘導体、そのエステル又はその薬理上許容される塩{好適にはカンデサルタンであり、その化学名は、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル 2-エトキシー-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イルメチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボキシレートであり、本発明のカンデサルタンは、そのカルボン酸誘導体、カルボン酸誘導体の薬理上許容されるエステル(TCV-116等)又はその薬理上許容される塩も包含する。)、

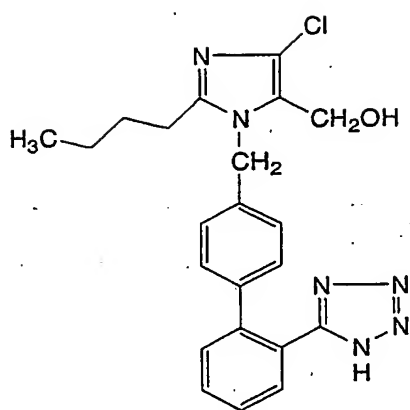
特開平5-78328号公報(米国特許第5, 616, 599号公報)に記載された一般式(I)を有するカルボン酸誘導体、そのエステル又はその薬理上許容される塩{好適にはオルメサルタンであり、その化学名は、(5-メチル-2-オキ

ソー1, 3-ジオキソレン-4-イル)メチル 4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-プロピル-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イルメチル]イミダゾール-5-カルボキシレートであり、本発明のオルメサルタンは、そのカルボン酸誘導体、カルボン酸誘導体の薬理上許容されるエステル(CS-866等)又はその薬理上許容される塩も包含する。}

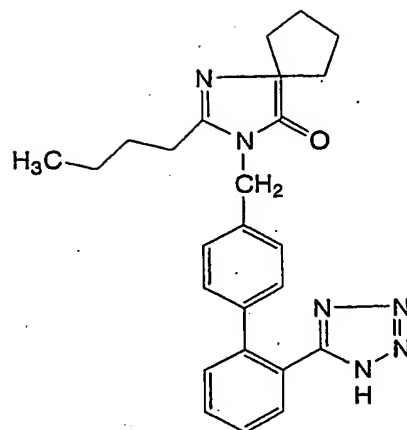
特開平4-346978号公報(米国特許第5,591,762号公報、EP公開第502,314号公報)に記載された一般式(I)を有する化合物、そのエステル又はその薬理上許容される塩{好適にはテルミサルタンであり、その化学名は、4'-[[2-n-プロピル-4-メチル-6-(1-メチルベンズイミダゾール-2-イル)-ベンズイミダゾール-1-イル]メチル]-ビフェニル-2-カルボキシレートであり、本発明のテルミサルタンは、そのカルボン酸誘導体、カルボン酸誘導体の薬理上許容されるエステル又はその薬理上許容される塩を包含する。}

等のビフェニルテトラゾール化合物又はビフェニルカルボン酸化合物を挙げることができ、好適には、ロサルタン、イルベサルタン、バルサルタン、カンデサルタン、オルメサルタン又はテルミサルタンであり、更に好適には、ロサルタン又はオルメサルタンであり、最も好適には、オルメサルタンである。

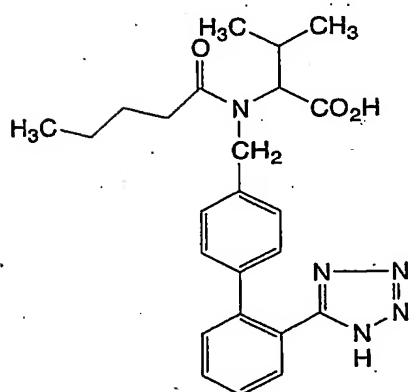
以下に、好適なアンジオテンシンII受容体拮抗剤の平面構造式を示す。



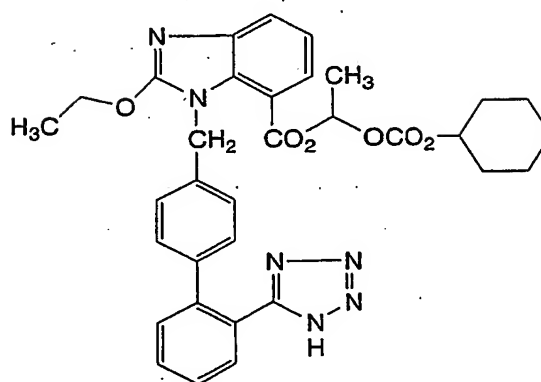
ロサルタン



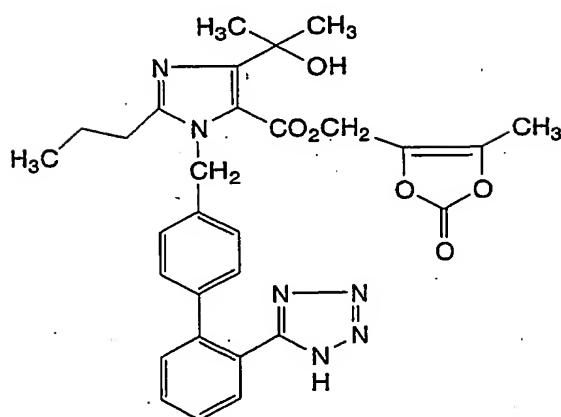
イルベサルタン



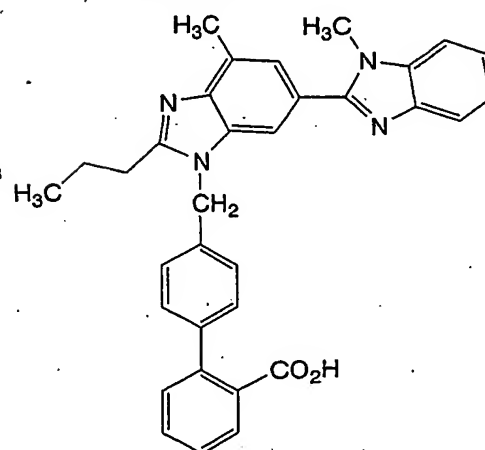
バルサルタン



カンデサルタン



オルメサルタン



テルミサルタン

本発明の医薬組成物における有効成分の一つである「ACAT阻害剤」は、酵素アシルコエンザイムA：コレステロールアシルトランスフェラーゼ（ACAT）を

阻害する薬剤であり、その結果コレステロールを低下させるだけでなく、血管壁の動脈硬化病変へ直接作用し、マクロファージの泡沫細胞化（細胞内へのコレステロール蓄積）を抑制することから、本来、高脂血症又は動脈硬化症の治療剤若しくは予防剤として使用される。そのようなACAT阻害剤としては、例えば、

WO 92/09561号公報に記載された一般式（I）を有する化合物〔好適には、FR-129169であり、その化学名は、N-（1, 2-ジフェニルエチル）-2-（2-オクチルオキシフェニル）アセトアミドである。〕、

特表平8-510256号公報（WO 94/26702号公報、USP 5, 491, 172号公報）に記載された一般式（I）を有する化合物又はその薬理上許容される塩〔好適には、CI-1011であり、その化学名は、2, 6-ジイソプロピルフェニル-N-〔（2, 4, 6-トリイソプロピルフェニル）アセチル〕スルファメートであり、本発明のCI-1011は、その薬理上許容される塩も含有する。〕、

EP 421441号公報（USP 5, 120, 738号公報）に記載された一般式（I）を有する化合物又はその薬理上許容される塩〔好適には、F-1394であり、その化学名は、（1S, 2S）-2-〔3-（2, 2-ジメチルプロピル）-3-ノニルウレイド〕シクロヘキサン-1-イル 3-〔（4R）-N-（2, 2, 5, 5-テトラメチル-1, 3-ジオキササン-4-カルボニル）アミノ〕プロピオネートであり、本発明のF-1394は、その薬理上許容される塩も含有する。〕、

特表2000-500771号公報（WO 97/19918号公報、USP 5, 990, 173号公報）に記載された化合物又はその薬理上許容される塩〔好適には、F-12511であり、その化学名は、（S）-2', 3', 5'-トリメチル-4'-ヒドロキシ- $\alpha$ -ドデシルチオ- $\alpha$ -フェニルアセトアニリドであり、本発明のF-12511は、その薬理上許容される塩も含有する。〕、

特開平10-195037号公報（EP 790240号公報、USP 5, 849



、732号公報)に記載された一般式(1)を有する化合物又はその薬理上許容される塩[好適には、T-2591であり、その化学名は、1-(3-tert-ブチル-2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)-3-(2-シクロヘキシルエチル)-3-(4-ジメチルアミノフェニル)ウレアであり、本発明のT-2591は、その薬理上許容される塩(塩酸塩等)も包含する。]、

WO96/26948号公報に記載された一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩{好適には、FCE-28654であり、その化学名は、1-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-3-[(4R,5R)-4,5-ジメチル-2-(4-フォスフォノフェニル)-1,3-ジオキソラン-2-イルメチル]ウレアであり、本発明のFCE-28654はその薬理上許容される塩(ナトリウム塩等)も包含する。}、

WO98/54153号公報(EP987254号公報)に記載された一般式(I)を有する化合物、その薬理上許容される塩又はその溶媒和物{好適には、K-10085であり、その化学名は、N-[2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチル-3-ピリジル]-2-[4-[2-(オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]アセトアミドであり、本発明のK-10085はその薬理上許容される塩又はその溶媒和物も含有する。}、

WO92/09572号公報(EP559898号公報、USP5,475,130号公報)に記載された一般式(I)を有する化合物[好適には、HL-004であり、化学名は、N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-2-テトラデシルチオアセトアミドである。]、

特開平7-82232号公報(EP718281号公報)に記載された一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩{好適には、NTE-122であり、その化学名は、トランス-1,4-ビス[1-シクロヘキシル-3-(4-ジメチルアミノフェニル)ウレイドメチル]シクロヘキサンであり、本発明のNTE-122はその薬理上許容される塩も包含する。}、

特表平10-510512号公報(WO96/10559号公報)に記載された化合物又はその薬理上許容される塩〔好適には、FR-186054であり、その化学名は、1-ベンジル-1-[3-(ピラゾール-3-イル)ベンジル]-3-[2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジン-3-イル]ウレアであり、本発明のFR-186054は、その薬理上許容される塩も包含する。〕、

WO96/09287号公報(EP0782986号公報、USP5,990,150号公報)に記載された一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩〔好適には、N-(1-ペンチル-4,6-ジメチルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミドであり、本発明は、その薬理上許容される塩(塩酸塩等)も包含する。〕、

WO97/12860号公報(EP0866059号公報、USP6,063,806号公報)に記載された一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩〔好適には、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4,6-ジメチルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミドであり、本発明は、その薬理上許容される塩(塩酸塩、硫酸塩等)も包含する。〕を挙げることができ、好適には、FR-129169、CI-1011、F-1394、F-12511、T-2591、FCE-28654、K-10085、HL-004、NTE-122、FR-186054、

・N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4,6-ジメチルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド(以下、化合物Aという。)及び

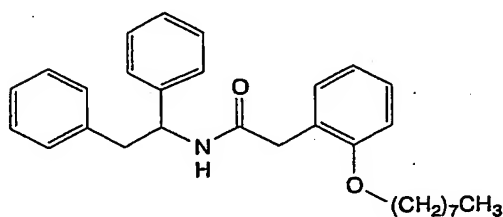
・N-(1-ペンチル-4,6-ジメチルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド(以下、化合物Bという。)から選択されるいずれか一つの化合物又はその薬理上許容される塩であり、更に好適には、CI-1011、F-12511、

・N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4,6-ジメチルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド(化合物A)及び

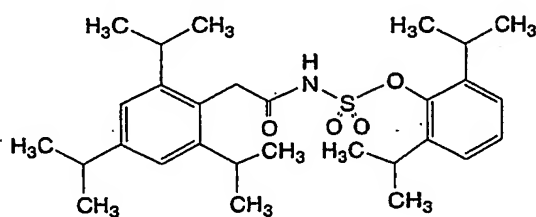
・N-(1-ペンチル-4,6-ジメチルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド(化合物B)から選択されるいずれか一つの化合物又はその薬理上許容される塩であり、最も好適には、

・N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4,6-ジメチルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド(化合物A)又はその薬理上許容される塩である。

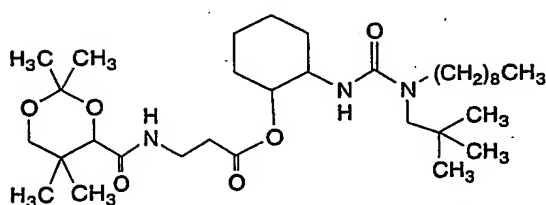
以下に、好適なACAT阻害剤の平面化学構造式を示す。



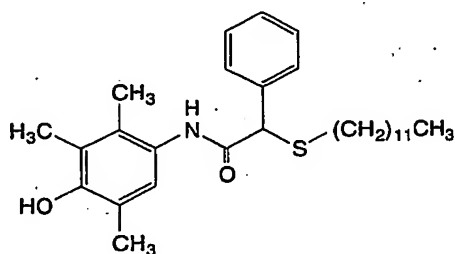
FR-129169



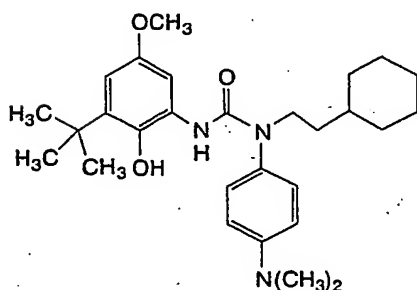
CI-1011



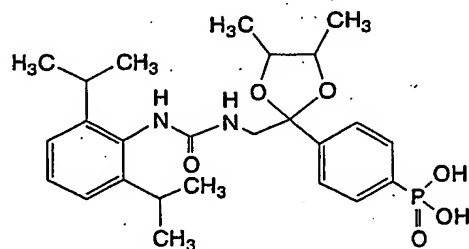
F-1394



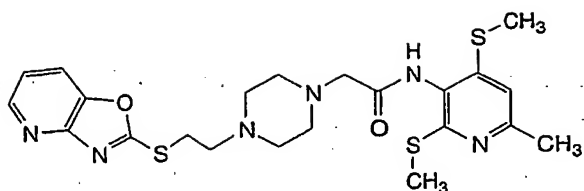
F-12511



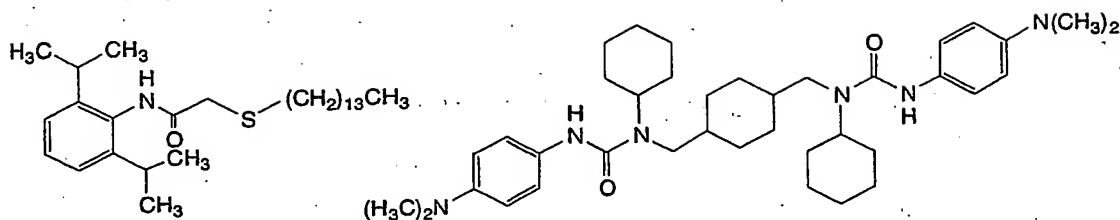
T-2591



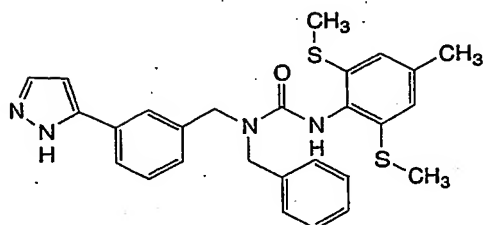
FCE-28654



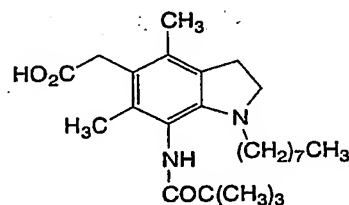
K-10085



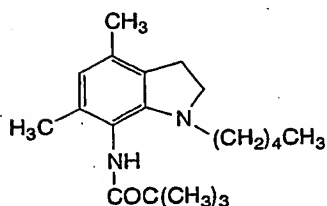
NTE-122



FR-186054



化合物A



化合物B

本発明の医薬組成物の有効成分であるアンジオテンシン II 受容体拮抗剤及び A.C.A.T 阻害剤は、アミノ基のような塩基性の基を有する場合には酸と反応させることにより、又、カルボキシ基のような酸性基を有する場合には塩基と反応させることにより、塩にすることができるので、その塩を示す。

塩基性基に基づく塩としては、好適には、弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩

、沃化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、酢酸塩、りんご酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

一方、酸性基に基づく塩としては、好適には、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩等の金属塩；アンモニウム塩のような無機塩、t-オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジリエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジルフェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩のような有機塩等のアミン塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

本発明の医薬組成物の有効成分であるアンジオテンシンⅡⅡ受容体拮抗剤及びACAT阻害剤は、その分子内に不斉炭素原子が存在する場合、種々の異性体を有する。本発明の化合物においては、これらの異性体およびこれらの異性体の混合物がすべて単一の式で示されている。従って、本発明はこれらの異性体およびこれらの異性体の任意の割合の混合物をもすべて含むものである。

本発明の医薬組成物の有効成分であるアンジオテンシンⅡⅡ受容体拮抗剤及びA C A T阻害剤は、大気中に放置したり、又は、再結晶をすることにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となる場合があり、そのような水和物も本発明の塩に包含される。

本発明の医薬組成物は、アンジオテンシンⅡⅡ受容体拮抗剤とA C A T阻害剤を、同時に又は時間を置いて別々に投与する為の医薬組成物である。

本発明に於いて、「同時に」投与する、とは、ほぼ同じ時間に投与できる投与形態であれば特に限定はないが、単一の組成物として投与することが好ましい。

本発明に於いて、「時間を置いて別々に」投与する、とは、異なった時間に別々に投与できる投与形態であれば特に限定はないが、例えば、最初に、A C A T阻害剤を投与し、次いで、決められた時間後に、アンジオテンシンⅡⅡ受容体拮抗剤を投与したり、或いは、最初にアンジオテンシンⅡⅡ受容体拮抗剤を投与し、次いで、決められた時間後に、A C A T阻害剤を投与したりすることをいう。

本発明の医薬組成物は、

(1) アンジオテンシンⅡⅡ受容体拮抗剤と、A C A T阻害剤を、同時に又は時間を置いて別々に投与する為の医薬組成物に関する。

上記医薬組成物において、好適には、

(2) アンジオテンシンⅡⅡ受容体拮抗剤が、ロサルタン、イルベサルタン、バルサルタン、カンデサルタン、オルメサルタン又はテルミサルタンである、(1)に記載の医薬組成物、

(3) アンジオテンシンⅡⅡ受容体拮抗剤が、ロサルタン又はオルメサルタンである、(1)に記載の医薬組成物、

(4) アンジオテンシンⅡⅡ受容体拮抗剤が、オルメサルタンである、(1)に

記載の医薬組成物、

(5) ACAT阻害剤が、FR-129169、CI-1011、F-1394、F-12511、T-2591、FCE-28654、K-10085、HL-004、NTE-122、FR-186054、

N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、又は

N-(1-ペンチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド若しくはその薬理上許容される塩である、(1)乃至(4)より選択されるいずれか一項に記載の医薬組成物、

(6) ACAT阻害剤が、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はその薬理上許容される塩である、(1)乃至(4)より選択されるいずれか一項に記載の医薬組成物

を挙げることができる。

また、有効成分のアンジオテンシンII受容体拮抗剤を(2)-(4)からなる群から選択し、有効成分のACAT阻害剤を(5)-(6)からなる群から選択し、これらを任意に組合せて得られる医薬組成物も好適であり、例えば、以下のものをあげることができる。

(7) 有効成分のアンジオテンシンII受容体拮抗剤が、ロサルタン、イルベサルタン、バルサルタン、カンデサルタン、オルメサルタン又はテルミサルタンであり、有効成分のACAT阻害剤が、FR-129169、CI-1011、F-1394、F-12511、T-2591、FCE-28654、K-10085、HL-004、NTE-122、FR-186054、

N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、又は

N-(1-ペンチル-4,6-ジメチルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド若しくはその薬理上許容される塩である、(1)に記載の医薬組成物、

(8)有効成分のアンジオテンシンII受容体拮抗剤が、ロサルタン又はオルメサルタンであり、有効成分のACAT阻害剤が、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4,6-ジメチルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド若しくはその薬理上許容される塩である、(1)に記載の医薬組成物、又は

(9)有効成分のアンジオテンシンII受容体拮抗剤が、オルメサルタンであり、有効成分のACAT阻害剤が、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4,6-ジメチルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド若しくはその薬理上許容される塩である、(1)に記載の医薬組成物。

本発明の医薬組成物の有効成分であるアンジオテンシンII受容体拮抗剤は、例えば、特開昭61-267541号公報(EP188248号公報、USP4,771,072号公報)、WO99/32478号公報(USP5,994,391号公報、USP6,107,494号公報、US公開2002013476号公報)、特開平5-310634号公報(EP597107号公報、EP701991号公報)、WO99/35135号公報、WO99/64409号公報(USP6,221,897号公報)、WO00/47568号公報、WO00/61568号公報(USP6,277,831号公報)、EP1070703号公報に記載の方法に従い、容易に製造することができる。

また、本発明の医薬組成物の有効成分であるACAT阻害剤は、例えば、WO92/09561号公報、特表平8-510256号公報(WO94/26702号公報、USP5,491,172号公報)、EP421441号公報(USP5,120,738号公報)、特表2000-50771号公報(WO97/1991



8号公報、USP 5, 990, 173号公報)、特開平10-195037号公報 (EP 790240号公報、USP 5, 849, 732号公報)、WO 96/26948号公報、WO 98/54153号公報 (EP 987254号公報)、WO 92/09572号公報 (EP 559898号公報、USP 5, 475, 130号公報)、特開平7-82232号公報 (EP 718281号公報)、特表平10-510512号公報 (WO 96/10559号公報)、WO 96/09287号公報 (EP 0782986号公報、USP 5, 990, 150号公報)、WO 97/12860号公報 (EP 0866059号公報、USP 6, 063, 806号公報)に記載の方法に従い、容易に製造することができる。

#### 発明の効果

本発明の、アンジオテンシンII受容体拮抗剤とACAT阻害剤を、同時に又は時間を置いて別々に投与する為の医薬組成物は、動脈硬化に対して優れた進展抑制効果を有し、毒性も弱いため、温血動物(特に、人)に対する、動脈硬化症或いは、虚血性心疾患、虚血性脳疾患、末梢循環不全症等の動脈硬化に由来する疾患の予防薬又は治療薬(特に、治療薬)として有用である。尚、本発明のアンジオテンシンII受容体拮抗剤と、ACAT阻害剤は、それらが組み合わせられ使用されることより、各々単剤で投与された場合に比べ、優れた効果を示す。

#### 産業上の利用可能性

本発明の医薬組成物の有効成分であるアンジオテンシンII受容体拮抗剤とACAT阻害剤は、上述したとおり、各々単独で別々の単位投与形態に、又は混合して物理的に1個の単位投与形態に調製することができる。

本発明の医薬組成物を、上記疾患の予防薬又は治療薬として使用する場合には、本発明の医薬組成物の有効成分であるアンジオテンシンII受容体拮抗剤とACAT阻害剤を、各々それ自体或いは適宜の薬理学的に許容される、賦形剤、希釈剤

等と混合し、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口的又は注射剤若しくは坐剤等による非経口的に投与することができる。

これらの製剤は、賦形剤（例えば、乳糖、白糖、葡萄糖、マンニトール、ソルビトールのような糖誘導体；トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、 $\alpha$ 澱粉、デキストリンのような澱粉誘導体；結晶セルロースのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；プルランのような有機系賦形剤；及び、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、珪酸カルシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体；燐酸水素カルシウムのような燐酸塩；炭酸カルシウムのような炭酸塩；硫酸カルシウムのような硫酸塩等の無機系賦形剤を挙げることができる。）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；タルク；コロイドシリカ；ビーガム、ゲイ蠟のようなワックス類；硼酸；アジピン酸；硫酸ナトリウムのような硫酸塩；グリコール；フマル酸；安息香酸ナトリウム；DLロイシン；脂肪酸ナトリウム塩；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類；及び、上記澱粉誘導体を挙げることができる。）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、及び、前記賦形剤と同様の化合物を挙げることができる。）、崩壊剤（例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げることができる。）、安定剤（メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサル；デヒドロ酢酸；及び、ソルビン酸を挙げることができる。）、矯味矯臭剤（例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等を挙げることができる。）、

希釈剤等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。

本発明の医薬組成物の有効成分であるアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤及びA C A T阻害剤の投与量と投与比率は、個々の薬剤の活性、患者の症状、年齢、体重等の種々の条件により変化し得る。

その投与量は症状、年齢等により異なるが、経口投与の場合には、各々、1回当たり下限0.1mg（好適には0.5mg）、上限1000mg（好適には500mg）を、非経口的投与の場合には、1回当たり下限0.01mg（好適には0.05mg）、上限100mg（好適には50mg）を、成人に対して1日当たり1乃至6回、症状に応じて、同時に又は時間を置いて別々に投与することができる。

また、本発明の医薬組成物の有効成分であるアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤及びA C A T阻害剤の投与量の比率も、また、大幅に変わりうるが、例えばアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤とA C A T阻害剤の投与量比率は、重量比で、1：500乃至500：1の範囲内であり得る。

発明を実施するための最良の形態

以下に、実施例及び製剤例を示し、本発明を更に詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定するものではない。

#### 実施例1

##### 大動脈病変面積の測定

16週齢のWHHL (Watanabe heritable hyperlipidemic)ウサギ(ワタナベ遺伝性高脂血ウサギ)をコントロール群(5%アラビアゴム水溶液投与)、オルメサルタン(0.5mg/kg)投与群、化合物A(20mg/kg)投与群、オルメサルタン(0.5mg/kg)/化合物A(20mg/kg)併用群の4群(各群12~13例)にわけ、24週間薬物を経口投与した。2

4週目に動物を解剖し、大動脈内腔面積及び、大動脈内腔面上の動脈硬化病変面積を測定し、動脈硬化病変面積率 $[(\text{動脈硬化病変面積} / \text{大動脈内腔面積}) \times 100 (\%)]$ を算出した。結果を下記表1に示す。表1中、化合物Aは、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4,6-ジメチルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド硫酸塩を示す。

【表1】

投与群	動脈硬化病変面積率 (%)
コントロール群	59.7
オルメサルタン投与群	49.3
化合物A投与群	59.0
オルメサルタン+化合物A併用群	46.2

上記結果より、オルメサルタン投与群は動脈硬化病変面積を減縮させたが、化合物A投与群では、動脈硬化病変面積はほとんど減縮させなかった。しかしながら、オルメサルタンと化合物Aを併用し投与した結果、各々単剤の投与群よりも動脈硬化病変面積を減縮させたことから、優れた動脈硬化進展抑制効果を有することが明らかである。

また、実施例1と同様の系において、大動脈の薄切切片を用いてエラスチカマッソン染色及び免疫組織化学染色を行い、内膜肥厚度（病変面積率）、病変部細胞外基質面積率、病変部平滑筋面積率、病変部浸潤白血球面積率、大動脈組織の脂質量を測定することにより、オルメサルタンと化合物Aの併用群は、優れた動脈硬化進展抑制効果を示す。

## 製剤例 1

## 錠剤

オルメサルタン	50.0mg
化合物A	10.0mg
乳糖	113.0mg
トウモロコシデンプン	25.0mg
ステアリン酸マグネシウム	<u>2.0mg</u>
	200 mg

上記処方の粉末を混合し、打錠機により打錠して、1錠200mgの錠剤とする。

また、上記処方中、化合物Aは、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4,6-ジメチルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド硫酸塩を示す。

## 請求の範囲

1. アンジオテンシン I I 受容体拮抗剤と、A C A T 阻害剤を、同時に又は時間を置いて別々に投与する為の医薬組成物。
2. アンジオテンシン I I 受容体拮抗剤が、ロサルタン、イルベサルタン、バルサルタン、カンデサルタン、オルメサルタン又はテルミサルタンである、請求の範囲第 1 項に記載の医薬組成物。
3. アンジオテンシン I I 受容体拮抗剤が、ロサルタン又はオルメサルタンである、請求の範囲第 1 項に記載の医薬組成物。
4. アンジオテンシン I I 受容体拮抗剤が、オルメサルタンである、請求の範囲第 1 項に記載の医薬組成物。
5. A C A T 阻害剤が、FR-129169、CI-1011、F-1394、F-12511、T-2591、FCE-28654、K-10085、HL-004、NTE-122、FR-186054、  
N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、又は  
N-(1-ペンチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド若しくはその薬理上許容される塩である、請求の範囲第 1 項乃至第 4 項より選択されるいずれか一項に記載の医薬組成物。
6. A C A T 阻害剤が、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はその薬理

上許容される塩である、請求の範囲第1項乃至第4項より選択されるいずれか一項に記載の医薬組成物。

7. オルメサルタンと、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4,6-ジメチルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド又はその薬理上許容される塩を、同時に又は時間を置いて別々に投与する為の医薬組成物。

8. 動脈硬化症の予防又は治療のための、請求の範囲第1項乃至第7項より選択されるいずれか一項に記載の医薬組成物。

9. 虚血性心疾患の予防又は治療のための、請求の範囲第1項乃至第7項より選択されるいずれか一項に記載の医薬組成物。

（一）关于1947年11月10日以前所欠之税款，业经本局查明，除已缴清者外，其余均予豁免。

（二）关于1947年11月10日以后所欠之税款，除已缴清者外，其余均予豁免。

（三）关于1947年11月10日以后所欠之税款，除已缴清者外，其余均予豁免。

（



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/08629

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K45/06, 31/165, 31/167, 31/17, 31/255, 31/357, 31/404, 31/41, 31/4178, 31/4184, 31/44, 31/4439, 31/496, 31/662, A61P9/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K45/06, 31/165, 31/167, 31/17, 31/255, 31/357, 31/404, 31/41, 31/4178, 31/4184, 31/44, 31/4439, 31/496, 31/662, A61P9/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1926-1992 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-1996  
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-1992 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2002

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), MEDLINE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 11-228416 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 24 August, 1999 (24.08.99), Par. No. [0002] (Family: none)	1-9
Y	EP 443983 A1 (Ciba-Geigy A.-G.), 28 August, 1991 (28.08.91), Full text & JP 4-235149 A	1-9
Y	EP 503785 A1 (Sankyo Co., Ltd.), 16 September, 1992 (16.09.92), Full text & JP 5-78328 A	1-9

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
25 November, 2002 (25.11.02)

Date of mailing of the international search report  
10 December, 2002 (10.12.02)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/08629

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 97/12860 A1 (Kyoto Pharmaceutical Industries, Ltd.), 10 April, 1997 (10.04.97), Full text & EP 866059 A1	1-9
Y	WO 96/09287 A1 (Kyoto Pharmaceutical Industries, Ltd.), 28 March, 1996 (28.03.96), Full text & EP 782986 A1	1-9
Y	WO 92/09561 A1 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 11 June, 1992 (11.06.92), Full text & JP 6-504521 A	1-9

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K45/06, 31/165, 31/167, 31/17, 31/255, 31/357,  
31/404, 31/41, 31/4178, 31/4184, 31/44, 31/4439, 31/496,  
31/662, A61P9/10

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K45/06, 31/165, 31/167, 31/17, 31/255, 31/357,  
31/404, 31/41, 31/4178, 31/4184, 31/44, 31/4439, 31/496,  
31/662, A61P9/10

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1992  
日本国公開実用新案公報 1971-1992  
日本国登録実用新案公報 1994-1996  
日本国実用新案登録公報 1996-2002

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), MEDLINE (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 11-228416 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.) 1999.08.24 第【0002】段落 (ファミリーなし)	1-9
Y	EP 443983 A1 (Ciba-Geigy A.-G.) 1991.08.28 全文 & JP 4-235149 A	1-9

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

25.11.02

国際調査報告の発送日

10.12.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

岩下 直人

4C

9841

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	EP 503785 A1 (Sankyo Co., Ltd.) 1992. 09. 16 全文 & JP 5-78328 A	1-9
Y	WO 97/12860 A1 (Kyoto Pharmaceutical Industries, Ltd.) 1997. 04. 10 全文 & EP 866059 A1	1-9
Y	WO 96/09287 A1 (Kyoto Pharmaceutical Industries, Ltd.) 1996. 03. 28 全文 & EP 782986 A1	1-9
Y	WO 92/09561 A1 (Fujisawa Pharmaceutical Co. , Ltd.) 1992. 06. 11 全文 & JP 6-504521 A	1-9